

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fosrenol 500 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje hydrát uhličitanu lantanitého, čo zodpovedá 500 mg lantánu.

Žuvacie tablety v priemere obsahujú 1066 mg dextrátov s obsahom glukózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Biele okrúhle ploché tablety so skosenými hranami na jednej strane s vyrazeným „S405/500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fosrenol je indikovaný u dospelých pacientov ako látka viažuca fosfát, ktorá sa používa na kontrolu hyperfosfatémie pri chronickom zlyhaní obličiek u pacientov na hemodialýze alebo na nepretržitej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD). Fosrenol je indikovaný aj u dospelých pacientov s chronickou poruchou obličky, ktorí nie sú na dialýze, so sérovými hladinami fosfátov $\geq 1,78$ mmol/l, u ktorých nízko fosfátová diéta samotná nie je z hľadiska kontroly sérových hladín fosfátov postačujúca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Fosrenol je na perorálne podanie.

Tablety sa musia požiť a neprehĺtať celé. Tablety sa môžu rozdrviť na uľahčenie žuvania.

Dospelí, vrátane starších pacientov (>65 rokov)

Fosrenol sa má užívať s jedlom alebo okamžite po jedle s dennou dávkou rozdelenou medzi jedlá. Pacienti majú dodržiavať odporúčanú diétu, aby sa kontroloval príjem fosfátov a tekutín. Fosrenol je dostupný ako žuvacia tableta, preto sa možno vyhnúť ďalšiemu príjmu tekutín. Majú sa kontrolovať hladiny fosfátu v sére a každé 2 - 3 týždne sa má titrovať dávka Fosrenolu, až kým sa nedosiahnu akceptovateľné hladiny fosfátu v sére a potom ich pravidelne sledovať.

Kontrola hladiny fosfátov v sére sa preukázala pri dávkach začínajúcich od 750 mg denne. Maximálna dávka testovaná v klinických skúškach na limitovanom počte pacientov je 3750 mg. Pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu lantánom, zvyčajne dosahujú prijateľné hladiny fosfátov v sére pri dávkach 1500 – 3000 mg lantánu denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Fosrenolu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.4 a 5.1).

Poškodenie funkcie pečene

Vplyv poškodenej funkcie pečene na farmakokinetiku Fosrenolu nebol posúdený. Vzhľadom na mechanizmus jeho účinku a to, že metabolizmus neprebíha v pečeni, sa dávky pri poškodení pečene nemajú meniť, ale títo pacienti majú byť pozorne sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na hydrát uhličitanu lantanitého alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypofosfatémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V štúdiách na zvieratách sa po použití Fosrenolu zistilo ukladanie lantánu v tkanivách. V 105 biopsiách kostí pacientov liečených Fosrenolom, u niektorých až do 4,5 roka, sa časom zistili stúpajúce hladiny lantánu (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o ukladaní lantánu v iných ľudských tkanivách. Používanie Fosrenolu v klinických štúdiách dlhších ako 2 roky je v súčasnosti obmedzené. Liečba probandov Fosrenolom po dobu do 6 rokov však nepreukázala zmenu v profile prínosu/rizika.

Pacienti s akútnym peptickým vredom, ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou a obštrukciou čriev neboli zahrnutí do klinických skúšaní s Fosrenolom. U týchto pacientov sa má Fosrenol používať až po dôkladnom posúdení prínosu a rizika. Je známe, že Fosrenol spôsobuje zápchu (pozri časť 4.8) a preto je u pacientov s predispozíciou k obstipácii čriev potrebná zvýšená opatrnosť (napr. po chirurgickom zákroku v brušnej dutine, peritonitíde).

U pacientov s renálnou insuficienciou sa môže vyvinúť hypokalcémia. Fosrenol neobsahuje kalcium. Hladiny kalcia v sére sa preto v tejto skupine pacientov majú kontrolovať v pravidelných časových intervaloch a majú sa podávať vhodné doplnky.

Lantán nie je metabolizovaný enzýmami pečene, ale s najväčšou pravdepodobnosťou sa vylučuje do žlče. Pri spomalení prietoku žlče môže dôjsť aj k postupne nižšej eliminácii lantánu, čo môže viesť k vyšším hladinám v plazme a k zvýšenému ukladaniu lantánu v tkanivách (pozri časti 5.2 a 5.3). Keďže pečeň je hlavným orgánom eliminácie absorbovaného lantánu, odporúča sa monitorovanie funkčných testov pečene.

Bezpečnosť a účinnosť Fosrenolu u pediatrických a adolescentných pacientov nebola stanovená; neodporúča sa podávať liek deťom a adolescentom (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacienta rozvinie hypofosfatémia, podávanie Fosrenolu sa má prerušiť.

Röntgenové vyšetrenie brucha u pacientov užívajúcich Lanthanum Carbonate (uhličitan lantanitý) môže mať vzhľad typický pre kontrastnú látku.

Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek

4.5 Liekové a iné interakcie

Hydrát uhličitanu lantanitého môže zvyšovať žalúdočné pH. Odporúča sa, aby sa zlúčeniny, o ktorých je známe, že interagujú s antacidami, neužívali v priebehu 2 hodín po podaní Fosrenolu (t.j. chlorokvín, hydroxychlorokvín a ketokonazol).

U zdravých jedincov nebola absorpcia a farmakokinetika lantánu ovplyvnená súbežným podávaním citrátu.

Sérové hladiny v tukoch rozpustných vitamínov A, D, E a K neboli v klinických štúdiách ovplyvnené podávaním Fosrenolu.

Štúdie s ľudskými dobrovoľníkmi dokázali, že súbežné podávanie Fosrenolu s digoxínom, warfarínom alebo metoprololom nevyvoláva klinicky významné zmeny farmakokinetického profilu týchto liekov.

V simulovanej žalúdočnej šťave hydrát uhličitanu lantanitého netvoril nerozpustné komplexy s warfarínom, digoxínom, furosemidom, fenytoínom, metoprololom alebo enalaprilom, čo naznačuje nízky potenciál ovplyvnenia absorpcie týchto liekov.

Teoreticky sú však možné interakcie s liekmi, ako je tetracyklín a doxycyklín a ak sa tieto zlúčeniny súbežne podávajú, odporúča sa, aby sa neužívali menej ako 2 hodiny pred a po užití Fosrenolu.

U zdravých dobrovoľníkov v skúšaní s jednorazovou dávkou sa biologická dostupnosť perorálneho ciprofloxacínu po užití spolu s Fosrenolom znížila približne o 50 %. Odporúča sa užívať perorálne floxacínové prípravky najmenej 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po užití Fosrenolu.

Bolo zistené, že lieky viažuce fosfáty (vrátane Fosrenolu) znižujú absorpciu levotyroxínu. Z tohto dôvodu sa náhrady tyroidného hormónu nesmú užívať do 2 hodín po užití Fosrenolu a odporúča sa častejšie monitorovať hladiny TSH hormónu u pacientov, ktorí užívajú oba lieky.

Hydrát uhličitanu lantanitého nie je substrátom pre cytochróm P450 a významne neinhibuje aktivity izoenzýmov CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19 hlavného humánneho cytochrómu P450 *in vitro*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Fosrenolu u gravidných žien.

Jedna štúdia na potkanoch preukázala reprodukčnú fetotoxicitu (oneskorené otváranie očí a pohlavné dozrievanie) a zníženú hmotnosť mláďat pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Neodporúča sa používať Fosrenol počas gravidity.

Nie je známe, či sa lantán vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie lantánu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Je potrebné zvážiť rozhodnutie, či má matka pokračovať v laktácii alebo ju prerušiť, alebo či sa má pokračovať alebo prerušiť liečba Fosrenolom. Pri tomto rozhodovaní sa má zvážiť potenciálny prínos laktácie pre dieťa a potenciálny prínos liečby Fosrenolom pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fosrenol môže vyvolať nevoľnosť a závrat, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami, s výnimkou bolesti hlavy a alergických kožných reakcií, sú gastrointestinálneho pôvodu, tieto sa minimalizovali užívaním Fosrenolu s jedlom a spravidla časom ustúpili pri pokračovaní podávania (pozri časť 4.2).

Nasledujúca konvencia bola použitá na stanovenie frekvencie nežiaducich účinkov: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Menej časté	Gastroenteritída, laryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Eozinofília
Poruchy endokrinného systému	
Menej časté	Hyperparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypokalcémia
Menej časté	Hyperkalcémia, hyperglykémia, hyperfosfatémia, hypofosfatémia, anorexia, zvýšená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Závrat, zmena chuti
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
Časté	Zápcha, dyspepsia, plynatosť
Menej časté	Grganie, tráviace ťažkosti, syndróm dráždivého čreva, suchosť v ústach, ezofagitída, stomatitída, riedka stolica, ochorenia zubov, bližšie neurčené (NOS)* gastrointestinálne poruchy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Artralgia, myalgia, osteoporóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Asténia, bolesť na hrudi, únava, nevoľnosť, periférny edém, bolesť, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšená hladina hliníka v krvi, zvýšenie GGT, zvýšené pečeňové transaminázy, zvýšená alkalická fosfatáza, pokles telesnej hmotnosti.

* Bližšie neurčené

Skúsenosti po uvedení lieku na trh: Počas používania Fosrenolu po jeho schválení boli hlásené prípady alergických kožných reakcií (vrátane kožnej vyrážky, žihľavky, svrbenia) v tesnej časovej súvislosti s liečbou uhličitanom lantanitým. V klinických skúšaníach boli v skupine, ktorá dostávala Fosrenol aj v skupine, ktorá dostávala placebo/aktívny komparátor, zaznamenané kožné alergické reakcie s frekvenciou veľmi časté ($\geq 1/10$).

Hoci sa hlásilo množstvo ďalších jednotlivých reakcií, žiadna z týchto reakcií sa v tejto populácii pacientov nepokladala za neočakávanú.

Pozorovali sa prechodné zmeny QT, ktoré však nesúviseli so zvýšením nežiaducich srdcových udalostí.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Najvyššia denná dávka lantánu podaná zdravým dobrovoľníkom počas fázy I klinických skúšaní bola 4718 mg, ktorá sa podávala počas 3 dní. Pozorované nežiaduce udalosti boli mierneho až stredne závažného charakteru a zahŕňali nevoľnosť a bolesť hlavy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu hyperkalémie a hyperfosfatémie.
ATC kód: V03A E03

Fosrenol obsahuje hydrát uhličitanu lantanitého. Aktivita hydrátu uhličitanu lantanitého ako viazača fosfátu je závislá od vysokej afinity lantánových iónov, ktoré sa uvoľňujú zo soli uhličitanu v kyslom prostredí žalúdka a viaže sa s fosfátmi zo stravy. Vzniká nerozpustný fosforečnan lantanitý, ktorý znižuje absorpciu fosfátu z gastrointestinálneho traktu.

Celkom 1130 pacientov s chronickým zlyhaním obličiek liečených udržiavacou hemodialýzou alebo CAPD sa študovalo v dvoch fázach II a v dvoch fázach III klinických skúšaní. Tri skúšania boli placebom kontrolované (1 s pevnými dávkami a 2 s titrovanými dávkami) a jedna zahŕňala uhličitan vápenatý ako aktívne porovnateľný liek. Počas týchto klinických skúšaní užívalo 1016 pacientov uhličitan lantanitý, 267 užívalo uhličitan vápenatý a 176 pacientov užívalo placebo.

Do 2 randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní vstúpili dialyzovaní pacienti po prečistení organizmu od predchádzajúcich viazačov fosfátov. Po titrácii uhličitanu lantanitého, pri ktorom sa dosiahli sérové hladiny fosfátu 1,3 až 1,8 mmol/L v jednom skúšaní (dávky až do 2 250 mg/denne) alebo $\leq 1,8$ mmol/L v druhom skúšaní (dávky až do 3 000 mg/denne), boli pacienti randomizovaní do udržiavacej liečby s uhličitanom lantanitým alebo s placebom. Po 4 týždňoch placebom kontrolovanej randomizovanej fázy sa zvýšila v obidvoch skúšaniach v skupine s placebom hladina sérového fosfátu o 0,5 až 0,6 mmol/L oproti pacientom, ktorí pokračovali v liečbe s uhličitanom lantanitým. U 61 % pacientov liečených uhličitanom lantanitým sa udržala odpoveď v porovnaní s 23 % pacientmi, ktorým sa podávalo placebo.

Skúšanie s aktívnym porovnateľným liekom potvrdilo, že hladiny fosfátu v sére sa znížili na cieľové hladiny 1,8 mmol/l na konci 5-týždňového titračného obdobia u 51 % pacientov v lantánovej skupine v porovnaní s 57 % pacientami v skupine s uhličitanom vápenatým. V 25. týždni liečby bolo percento randomizovaných pacientov, ktorí dosahovali cieľové kontrolované hladiny fosfátu podobné u obidvoch skupín, 29 % v lantánovej skupine a 30 % v skupine s uhličitanom vápenatým (za použitia prístupu chýbanie = zlyhanie). Priemerné hladiny sérového fosfátu boli v obidvoch liečebných skupinách znížené o podobné hodnoty.

Ďalšie dlhodobé predĺžené klinické skúšania ukázali udržanie znížených hladín fosfátu u niektorých pacientov pri následnom nepretržitom podávaní uhličitanu lantanitého aspoň 2 roky.

V porovnávacích klinických skúšaniach bola hyperkalciémia hlásená u 0,4 % pacientov s Fosrenolom v porovnaní s 20,2 % pacientami, ktorí dostávali látky viažucimi vápnik. Koncentrácie PTH v sére môžu kolísať v závislosti od stavu vápnika, fosfátu a vitamínu D v sére pacienta. U Fosrenolu sa nepreukázali žiadne priame účinky na sérové koncentrácie PTH.

V dlhodobých klinických skúšaní zameraných na kosti sa v kontrolnej populácii časom pozorovala tendencia zvyšovania koncentrácií lantánu v kostiach od priemerných údajov, medián zvýšenia bol trojnásobný v porovnaní s východiskovými hodnotami 53 µg/kg počas 24 mesiacov. U pacientov liečených uhličitanom lantanitým sa koncentrácia lantánu v kostiach zvýšila v priebehu prvých 12 mesiacov liečby uhličitanom lantanitým až na medián 1328 µg/kg (rozsah 122 - 5513 µg/kg). Medián a rozsah koncentrácií za 18 a 24 mesiacov boli podobné ako pri 12 mesiacoch. Medián za 54 mesiacov bol 4246 µg/kg (rozsah 1673 - 9792 µg/kg).

Spárované biopsie kostí (na začiatku a po jednom alebo dvoch rokoch) u pacientov randomizovaných buď na Fosrenol alebo uhličitan vápenatý v jednom skúšaní a u pacientov randomizovaných buď na Fosrenol alebo alternatívnu liečbu v druhom skúšaní, nepreukázali medzi skupinami žiadne rozdiely vo vývoji defektov mineralizácie.

Pediatrická populácia Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Fosrenol v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospievajúcich v liečbe hyperfosfatémie. Pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Keďže k väzbe medzi lantánom a fosforom z potravy dochádza v lúmene žalúdka a hornej časti tenkého čreva, terapeutická účinnosť Fosrenolu nezávisí od hladín lantánu v plazme.

Lantán je prítomný v životnom prostredí. Meranie základných hladín u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek neliečených hydrátom uhličitanu lantanitého počas fázy III klinických skúšaní ukázalo koncentrácie od <0,05 do 0,90 ng/ml v plazme a od <0,006 do 1,0 µg/g vo vzorkách biopsie kostí.

Absorpcia

Hydrát uhličitanu lantanitého má nízku rozpustnosť vo vode (<0,01 mg/ml pri pH 7,5) a minimálne sa absorbuje po perorálnom podávaní. Absolútna perorálna biologická dostupnosť sa u ľudí odhaduje na <0,002 %.

U zdravých jedincov sa AUC a C_{max} v plazme zvýšili v závislosti od dávky, ale menej ako v pomernom stupni po jednorazovej perorálnej dávke 250 až 1000 mg lantánu, čo zodpovedalo absorpcii obmedzenej rozpustnosťou. Zjavný polčas plazmatickej eliminácie u zdravých jedincov bol 36 hodín.

U pacientov na renálnej dialýze, ktorí užívali 10 dní 1000 mg lantánu 3-krát denne bola priemerná (± sd) maximálna koncentrácia v plazme 1,06 (± 1,04) ng/ml a priemerné AUC_{last} bolo 31,1 (± 40,5) ng.h/ml. Pravidelné sledovanie krvnej hladiny u 1707 pacientov na renálnej dialýze, ktorí užívali hydrát uhličitanu lantanitého až do 2 rokov, nepreukázalo počas tohto obdobia žiadne zvýšenie plazmatických koncentrácií lantánu.

Distribúcia

Po opakovanom perorálnom podávaní hydrátu uhličitanu lantanitého sa lantán nekumuluje v plazme pacientov ani zvierat. Malé množstvo perorálne podaného absorbovaného lantánu sa silne viaže na plazmatické bielkoviny (>99,7 %) a v štúdiách na zvieratách bol široko distribuovaný do systémových tkanív, predovšetkým do kostí, pečene a gastrointestinálneho traktu, vrátane mezenterických lymfatických uzlín. V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa koncentrácie lantánu vo viacerých tkanivách, vrátane gastrointestinálneho traktu, kostí a pečene časom zvýšili na hladiny rádovo vyššie ako boli v plazme. Zjavná rovnovážna hladina lantánu sa dosiahla v niektorých tkanivách, napr. v pečeni, zatiaľ čo hladiny v gastrointestinálnom trakte sa zvyšovali s dĺžkou liečby. Zmeny hladín lantánu v tkanivách sa po vysadení liečby medzi tkanivami líšili. Relatívne vysoký podiel lantánu sa udržal v tkanivách dlhšie ako 6 mesiacov po ukončení dávkovania (medián % udržaný v kostiach ≤100 % (potkan) a ≤87 % (pes), a v pečeni ≤6 % (potkan) a ≤82 % (pes). S ukladaním lantánu v tkanivách sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri dlhodobých štúdiách na zvieratách s vysokými perorálnymi dávkami uhličitanu lantanitého (pozri 5.3) (Pozri časť 5.1 o informácii

týkajúcej sa zmien koncentrácií lantánu v biopsiách kostí odobratých od pacientov na renálnej dialýze po jednom roku liečby s obsahom lantánu oproti fosfátovým viazačom obsahujúcich vápnik).

Biotransformácia Lantán sa nemetabolizuje.

Neboli vykonané klinické skúšania u pacientov, ktorí mali chronické zlyhanie obličiek a zároveň poškodenú funkciu pečene. U pacientov s existujúcimi poruchami pečene v čase vstupu do fázy III klinických skúšaní, sa nezistil dôkaz o zvýšenej expozícii lantánu v plazme alebo zhoršení funkcie pečene po liečbe Fosrenolom v období až do 2 rokov.

Eliminácia

U zdravých jedincov sa lantán vylučuje hlavne stolicou a iba približne 0,000031 % perorálnej dávky sa vylučuje močom (renálny klírens je približne 1 ml/min, čo predstavuje <2 % celkového plazmatického klírnsu).

Po intravenóznom podaní zvieratám sa lantán vylučuje hlavne stolicou (74 % dávky), spoločne prostredníctvom žlče a priamym prestupom cez stenu čreva. Renálna exkrécia bola nepodstatná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hydrát uhličitanu lantanitého znížil žalúdočnú kyslosť u potkanov v štúdiu farmakologickej bezpečnosti.

U potkanov, ktorým sa podávali vysoké dávky hydrátu uhličitanu lantanitého od 6. dňa gravidity do 20. dňa po pôrode, sa nezistili žiadne účinky na matku, ale sa zistila znížená hmotnosť mláďat a oneskorenie v niektorých vývojových markeroch (otváranie očí a vagíny). U králikov, ktorým sa podávali vysoké denné dávky hydrátu uhličitanu lantanitého počas gravidity, sa zistila toxicita pre matku so zníženým príjmom potravy matky a zvýšením telesnej hmotnosti, zvýšením predimplantačných a poimplantačných strát a znížením telesnej hmotnosti mláďat.

Hydrát uhličitanu lantanitého nebol karcinogénny u myši alebo potkanov. U myši sa pozoroval zvýšený výskyt gastrických glandulárnych adenómov v skupine, ktorej sa podávali vysoké dávky (1500 mg/kg/deň). Neoplastická reakcia u myši sa považuje byť vo vzťahu k exacerbácii spontánnych patologických žalúdočných zmien a má malý klinický význam.

Štúdie na zvieratách preukázali ukladanie lantánu do tkanív, hlavne v gastrointestinálnom trakte, mezenterických lymfatických uzlinách, pečeni a kostiach (pozri časť 5.2). Avšak celoživotné štúdie na zdravých zvieratách nenaznačujú, že by užívanie Fosrenolu predstavovalo nebezpečenstvo pre ľudí. Špecifické imunotoxické štúdie neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dextráty (hydratované)
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele valcovité HDPE fľaše obsahujúce tesniacu vatu s poistným polypropylénovým závitovým viečkom bezpečným pre deti.

Veľkosti balení

20, 45, 90, 100, 200 tabliet. Viacpočetné balenia obsahujúce 90 (2 balení po 45) žuvacích tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP, Veľká Británia

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

87/0398/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27.09.2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.10. 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2013